



TITLE:

Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy (JCOG1004-A).(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nakamura, Kenichi

CITATION:

Nakamura, Kenichi. Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy (JCOG1004-A).. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13061>

RIGHT:

Original article: Nakamura, K., Kuwata, T., Shimoda, T. et al. Determination of the optimal cut-off percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy(JCOG1004-A). Gastric Cancer (2015) 18: 597. doi:10.1007/s10120-014-0401-z; This is not the published version. Please cite only the published version.; この論文は出版社版ではありません。引用の際には出版社版をご確認ご利用ください。

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	中 村 健 一
論文題目	Determination of the optimal cutoff percentage of residual tumors to define the pathological response rate for gastric cancer treated with preoperative therapy (JCOG1004-A) (胃癌術前療法における病理学的奏効割合判定のための残存腫瘍割合の適切なカットオフ割合の決定)		
(論文内容の要旨)			
<p>進行胃癌に対しては、術前化学療法により腫瘍を縮小させた後に手術を行う治療戦略が多く、臨床試験で試されている。それらの臨床試験では、真のエンドポイントである全生存期間の代替として、長期の追跡を要さず術後すぐに評価可能な病理学的奏効割合が有効性のエンドポイントとして設定されることが多い。病理学的奏効割合は、術前化学療法により病理切片上の残存腫瘍割合が一定の水準以下になった患者の割合と定義される。ここで残存腫瘍割合とは病理切片上で、主病巣がもともと存在したと考えられる領域の面積を分母とし、腫瘍が残存する領域の面積を分子とした割合を指す。ところが、残存腫瘍割合が何%以下であればその患者を「奏効」と判断するのかの定義は臨床試験により異なる（例：10%、33%、50%、67%など）。日本では胃癌取扱い規約に基づき、残存腫瘍割合が 33%以下あるいは 67%以下で「奏効」と判断されるのに対し、欧米では残存腫瘍割合 10%以下あるいは 50%以下で「奏効」と判断されることが多い。病理学的奏効割合の定義が試験間で異なるため、各試験で示されている病理学的奏効割合を比較することができず、治療レジメンの良し悪しを判断できないことが臨床的な問題となっている。</p> <p>このため、日本臨床腫瘍グループ（JCOG）で行われた 4 つの術前化学療法の臨床試験データを用い、どのカットオフ割合による病理学的奏効割合が、真のエンドポイントである全生存期間を最も良く反映するかを検討した。4 試験の全登録患者 188 名のうち、173 名（92%）から病理標本を回収した。病理切片を画像として取り込み、コンピューターの画面上で、主病巣がもともと存在したと考えられる領域と、腫瘍が残存する領域をトレースして、残存腫瘍割合を定量的に算出した。10%、33%、50%、67%のそれぞれのカットオフで、対象患者を「奏効例」「非奏効例」に分類し、各群の全生存期間を算出して層別 Cox 回帰分析によりハザード比を算出し、同時に病理学的奏効と長期生存の相関の指標として concordance probability estimates（CPE）を算出した。</p> <p>残存腫瘍割合が 0%、1-10%、11-33%、34-50%、51-66%、67-100%の患者はそれぞれ 8 人、35 人、33 人、27 人、23 人、47 人であった。カットオフの割合を 10%、33%、50%、67%とした時のハザード比は 1.91、1.70、1.55、1.71 で、10%をカットオフとした時の全生存期間の開きが最も大きかった。カットオフの割合を 10%、33%、50%、67%とした時の CPE は 0.56、0.56、0.55、0.55 で大きな違いは見られなかった。一方、根治切除ができた患者のみを対象とした解析では、カットオフの割合を 10%、33%、50%、67%とした時のハザード比は 1.87、1.54、1.24、1.38、CPE は 0.56、0.55、0.52、0.52 であり、ハザード比、CPE とともに 10%が最も優れたカットオフであった。ただし、4 型胃癌（びまん浸潤型）のみを対象とした場合、カットオフ割合を 10%としても</p>			

<p>病理学的奏効割合は全生存期間の良い代替エンドポイントとなっていなかった。</p> <p>欧米で一般的な残存腫瘍割合10%以下を「奏効」とする定義が、最もよく全生存期間を反映しており、日本を含め世界的に残存腫瘍割合10%以下という定義を採用することが推奨される。ただし、4型胃癌に対しては、病理学的奏効割合自体が有効性のエンドポイントとして適切でない可能性がある。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>局所進行胃癌を対象に術前化学療法が多く、臨床試験で試され、エンドポイントとして、術前化学療法により病理切片上の残存腫瘍割合が一定の水準以下になった患者の割合（病理学的奏効割合）が頻用される。しかし、残存腫瘍割合が何%以下であればその患者を「奏効」と判断するのかについて、各試験で異なる定義が用いられている点が問題である。</p> <p>そこで申請者は、日本臨床腫瘍グループ（JCOG）で行われた4つの術前化学療法の臨床試験データを用い、どのカットオフを用いた病理学的奏効割合が全生存期間を最も良く反映するかを検討した。173名の病理標本を回収して残存腫瘍割合を定量的に算出し、10%、33%、50%、67%の各カットオフで、対象患者を「奏効例」「非奏効例」に分類した。全生存期間のハザード比と、concordance probability estimates（CPE）を病理学的奏効と全生存期間の関連の度合いの指標として用いた。</p> <p>全解析例での検討、根治切除例での検討ではハザード比、CPEともに10%が最も優れた残存腫瘍割合のカットオフであった。ただし、4型胃癌のみを対象とした場合、カットオフ割合を10%としても病理学的奏効は全生存期間を反映しなかった。</p> <p>本研究の結果により、残存腫瘍割合10%以下を奏効として病理学的奏効割合を算出することが推奨された。</p> <p>以上の研究は、胃癌における病理学的奏効割合算出のための最適な残存腫瘍割合のカットオフを提唱し、治療効果判定規準の標準化、および胃癌治療開発の効率化に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成28年10月3日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降